

УДК 618.3-06:616.71-003.84+616.393

DOI 10.11603/24116-4944.2017.1.7437

©Л. П. Шелестова, Р. С. Аллахвердієв

Донецький національний медичний університет

ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ОСТЕОПЕНІЧНОГО СИНДРОМУ В ЖІНОК ІЗ ДЕФІЦИТОМ МАСИ ТІЛА НА ПРЕГРАВІДАРНОМУ ЕТАПІ ТА ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Мета дослідження – визначення поширеності остеопенічного синдрому й оцінка ефективності використання комбінованого препарату карбонату кальцію та холекальциферолу в жінок із дефіцитом маси тіла на прегравідарному етапі та під час вагітності.

Матеріали та методи. У дослідження увійшли 130 жінок із дефіцитом маси тіла, які були рандомізовані на дві групи: 65 жінок, ведення яких здійснювалося традиційно, згідно з протоколами, затвердженими МОЗ України, і 65 жінок, які додатково отримували комбінований препарат карбонату кальцію та холекальциферолу. Також обстежено 35 жінок з нормальною масою тіла.

Результати дослідження та їх обговорення. Остеопенічний синдром на прегравідарному етапі спостерігається у 32,3 % жінок із дефіцитом маси тіла і в жодній з нормальною масою тіла ($P < 0,001$), на початку вагітності – у 36,6 % проти 5,7 % ($P = 0,003$), а напередодні пологів – у 51,4 % проти 11,4 % ($P = 0,001$). У жінок із дефіцитом маси тіла ще на прегравідарному етапі відбуваються порушення кісткового метаболізму, а настання вагітності на тлі зниженої щільності кісткової тканини сприяє посиленню порушень кісткового обміну. Проведений аналіз результатів, на підставі принципів доказової медицини, вказує на ефективність призначення жінкам із дефіцитом маси тіла комбінованого препарату кальцію з вираженою остеопротекторною властивістю, завдяки якому частота остеопенії зменшується з 51,4 до 16,0 %, зниження абсолютного ризику складає 35,4 % (95 % ДІ 16,3–54,4 %), зниження відносного ризику (68,0 % (95 % ДІ 36,7–84,7 %)) відповідає клінічно значимому ефекту.

Висновок. Доведена висока клінічна ефективність використання комбінованого препарату кальцію з вираженою остеопротекторною властивістю щодо профілактики та лікування остеопенічного синдрому в жінок із дефіцитом маси тіла.

Ключові слова: дефіцит маси тіла; прегравідарний етап; вагітність; остеопенічний синдром; профілактика; лікування.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН С ДЕФИЦИТОМ МАССЫ ТЕЛА НА ПРЕГРАВИДАРНОМ ЭТАПЕ И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Цель исследования – определение распространенности остеопенического синдрома и оценка эффективности использования комбинированного препарата карбоната кальция и холекальциферолу у женщин с дефицитом массы тела на прегравидарном этапе и во время беременности.

Материалы и методы. В исследование вошли 130 женщин с дефицитом массы тела, которые были рандомизированы на две группы: 65 женщин, ведение которых осуществлялось традиционно, согласно протоколам, утвержденным МЗ Украины, и 65 женщин, которые дополнительно получали комбинированный препарат карбоната кальция и холекальциферолу. Также обследовано 35 женщин с нормальной массой тела.

Результаты исследования и их обсуждение. Остеопенический синдром на прегравидарном этапе наблюдается у 32,3 % женщин с дефицитом массы тела и ни в одном случае при нормальной массе тела ($P < 0,001$), в начале беременности – в 36,6 % против 5,7 % ($P = 0,003$), а накануне родов – у 51,4 % против 11,4 % ($P = 0,001$). У женщин с дефицитом массы тела еще на прегравидарном этапе происходят нарушения костного метаболизма, а наступление беременности на фоне пониженной плотности костной ткани способствует усилению нарушений костного обмена. Проведенный анализ результатов, на основании принципов доказательной медицины, указывает на эффективность назначения женщинам с дефицитом массы тела комбинированного препарата кальция с выраженным остеопротекторным действием, благодаря которому частота остеопении уменьшается с 51,4 до 16,0 %, снижение абсолютного риска составляет 35,4 % (95 % ДИ 16,3–54,4 %), снижение относительного риска (68,0 % (95 % ДИ 36,7–84,7 %)) соответствует клинически значимому эффекту.

Вывод. Доказана высокая клиническая эффективность использования комбинированного препарата кальция с выраженным остеопротекторным действием для профилактики и лечения остеопенического синдрома у женщин с дефицитом массы тела.

Ключевые слова: дефицит массы тела; прегравидарный этап; беременность; остеопенический синдром; профилактика; лечение.

PREVENTION AND TREATMENT OF OSTEOPENIC SYNDROME IN WOMEN WITH DEFICIENCY OF BODY WEIGHT ON THE PREGRAVID STAGE AND DURING PREGNANCY

The aim of the study – determination of the prevalence of osteopenic syndrome and assessing the effectiveness a combined preparation of calcium carbonate and cholecalciferol in women with deficiency of body weight on the pregravid stage and during pregnancy.

Materials and Methods. The study included 130 women with deficiency of body weight who were randomized into two groups: 65 women, are maintained by the traditionally according to protocols approved by the Ministry of Health of Ukraine, and 65 women who received supplemental combined preparation of calcium carbonate and cholecalciferol. Also, there were examined 35 women with normal body weight.

Results and Discussion. Osteopenic syndrome on the pregravid stage was observed in 32.3 % of women with deficiency of body weight, and in no one case with normal body weight ($P < 0.001$), at the start of pregnancy — 36.6 % versus 5.7 % ($P = 0.003$), and before birth — in 51.4 % versus 11.4 % ($P = 0.001$). In women with deficiency of body weight, on the pregravid stage there

are disturbances of bone metabolism, and pregnancy on the background of decreased bone density enhances bone metabolism disorders. The analysis of the results based on the principles of evidence-based medicine indicates the effectiveness of the appointment of women with deficiency of body weight combined preparation of calcium carbonate and cholecalciferol with a pronounced osteoprotective effect whereby osteopenia frequency decreases from 51.4 % to 16.0 %, the absolute risk reduction was 35.4 % (95 % CI 16.3–54.4 %), relative risk reduction (68.0 % (95 % CI 36.7 –84.7 %)) corresponds to a clinically significant effect.

Conclusion. We proved the high clinical efficiency of use combining of the drug with a combined preparation of calcium carbonate and cholecalciferol with a pronounced osteoprotective effect for the prevention and treatment of osteopenic syndrome in women with deficiency of body weight.

Key words: deficiency of body weight; pregravid stage; pregnancy; osteopenic syndrome; prevention and treatment.

ВСТУП. Дефіцит маси тіла (ДМТ) є одним із провідних факторів розвитку остеопенії і остеопорозу [1, 2], а жінки з низькою масою тіла входять до групи ризику за розвитком зниження мінеральної щільності кісткової тканини [3, 4].

Необхідність своєчасної діагностики, профілактики та лікування остеопенії у жінок із ДМТ ще на етапі планування вагітності обумовлена тим фактом, що патологічні зміни кісткової тканини, які спостерігаються у жінок із ДМТ, є сприятливим фактором розвитку акушерських і перинатальних ускладнень.

Робіт, які присвячені динамічному вивченню особливостей кістково-мінерального обміну в жінок із ДМТ на прегравідарному етапі та під час вагітності, в доступній літературі ми не знайшли.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – визначення поширеності остеопенічного синдрому та оцінка ефективності використання комбінованого препарату карбонату кальцію та холекальциферолу в жінок із дефіцитом маси тіла на прегравідарному етапі та під час вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. У дослідження увійшли 130 жінок із ДМТ, які були рандомізовані на дві групи: 65 жінок, ведення яких здійснювалося традиційно, згідно з протоколами, затвердженими МОЗ України (група традиційних заходів), та 65 жінок, які додатково отримували комбінований препарат карбонату кальцію та холекальциферолу (група запропонованих заходів). Також у дослідження увійшли 35 жінок з нормальною масою тіла (НМТ).

Через те, що не всі жінки з ДМТ завагітніли, а також через мимовільні аборти та передчасні пологи, кількість обстежених жінок під час вагітності зменшилась. У групі запропонованих заходів їх стало 50, у групі традиційних заходів – 41 на початку вагітності та 37 – напередодні пологів.

Комбінований препарат карбонату кальцію 1250 мг та холекальциферолу 200 МО призначався перорально:

- тричі на добу – у випадках порушення кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму на прегравідарному етапі три курси по 6 тижнів, перерва між курсами місяць і під час вагітності у 10–12, 20–22 та 30–32 тижні гестації;

- двічі на добу – за відсутності порушень кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму на прегравідарному етапі три курси по 4 тижні, перерва між курсами місяць і під час вагітності у 10–12, 20–22 та 30–32 тижні гестації.

Визначення ДМТ проводили згідно з рекомендаціями ВООЗ (1997) за індексом маси тіла.

Дослідження мінеральної щільності кісткової тканини проводили з використанням ультразвукового денситометричного апарату Omnisense 7000. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, оцінка стану кісткової тканини проводилась

за Т-критерієм, який відображає відхилення від пікових значень мінеральної щільності кісткової тканини у молодих здорових жінок. Зниження мінеральної щільності кісткової тканини на 1–2,5 стандартних відхилень (SB) розцінювалось як остеопенія або доклінічний остеопороз, більш ніж на 2,5 SB – як остеопороз.

Обробку та аналіз даних статистичної інформації проводили з використанням програмного комплексу SPSS Statistics 17.0. Порівняння якісних ознак виконували за допомогою аналізу таблиць зв'язаності із застосуванням критерію χ^2 Пірсона (Pearson Chi-square). Щодо чотири-пільних таблиць (для 1 ступеня свободи) використали поправку Єтса (Yates's correction).

У роботі наведені параметри щодо визначення ефективності лікування, які використовують у проспективних дослідженнях, що рекомендується надавати з позицій доказової медицини.

Зниження абсолютного ризику (Absolute risk reduction, ARR) – абсолютна арифметична різниця в частоті несприятливих наслідків між групами.

Зниження відносного ризику (Relative Risk Reduction, RRR) – відносне зменшення частоти несприятливих наслідків.

Число хворих, яких необхідно лікувати (Number needed to treat, NNT), – спосіб оцінки відносної ефективності двох методів лікування, що показує, яку кількість пацієнтів необхідно піддати лікуванню запропонованими заходами щодо попередження одного випадку результату, що вивчається (ускладнення).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Результати ультразвукового остеоденситометричного дослідження мінеральної щільності кісткової тканини на етапі прегравідарної підготовки переконливо показали її відмінності у жінок із ДМТ, порівняно з жінками з НМТ. Так, остеопенічний синдром був виявлений у кожній третій жінки із ДМТ (35,4 % (23 із 65) – групи запропонованих заходів; 32,3 % (21 із 65) – групи традиційних заходів, тоді як у жінок із НМТ не зареєстровано жодного випадку остеопенічного синдрому.

Оцінка структури остеопенічного синдрому у жінок із ДМТ показала, що найчастішим був перший ступінь остеопенії (Т-критерій від -1 до -1,5 SD), який зареєстровано у 15,4 % жінок групи запропонованих заходів і 13,8 % – групи традиційних заходів; другий ступінь (від -1,5 до -2 SD) був відзначений у 9,2 % і 7,7 %; третій ступінь (від -2 до -2,5) – у 7,7 % і 6,2 %, а остеопороз (нижче -2,5 SD) – у 3,1 % і 4,6 % відповідно. Отже, за частотою та структурою остеопенічного синдрому групи з ДМТ були подібними ($\chi^2_{(4)} = 0,501$, $P = 0,973$).

Всі жінки, у яких під час ультразвукової денситометрії виявлено зниження мінеральної щільності кісткової

тканини, мали клінічні ознаки кальцієвої недостатності у вигляді парестезії, скорочення м'язів, болю в кістках гомілок, таза і хребті, зміни ходи, підвищення стомлюваності, загострення каріозної хвороби зубів.

У разі підготовки до вагітності жінок із ДМТ з включенням запропонованих заходів спостерігалось деяке поліпшення мінеральної щільності кісткової тканини, через що остеопенічний синдром різного ступеня вираженості діагностовано у 13 (20,0 %) жінок цієї групи та у 19 (29,2 %) пацієнток групи традиційних заходів, але статистично значущої різниці з групою жінок, які отримували традиційне лікування, не відзначено ($\chi^2_{(1)}=1,036$, $P=0,309$). Це пояснюється тим, що для відновлення мінеральної щільності кісткової тканини потрібний певний час [5].

Через те, що порушення кістково-мінерального обміну під час вагітності відбуваються не тільки на кістковій тканині жінки, а й на розвитку плода [6, 7], пильної уваги, на нашу думку, потребує проблема профілактики та усунення патологічних змін кістково-мінерального обміну в жінок із настанням та розвитком вагітності, особливо в жінок із ДМТ. Тому під час вагітності жінки продовжували отримувати розроблені лікувально-профілактичні заходи, а щодо оцінки їх ефективності дослідження проводились на початку вагітності та напередодні пологів.

Отримані результати ультразвукового остеоденситометричного дослідження мінеральної щільності кісткової тканини на початку вагітності переконливо доводять перевагу запропонованих, тобто використання препарату карбонату кальцію та холекальциферолу. Так, частота остеопенічного синдрому в групі жінок, які отримували запропоновані заходи, була статистично значуще меншою, ніж у групі жінок, які отримували традиційні заходи (відповідно, 14,0 % (7 із 50) і 36,6 % (15 із 41), $\chi^2_{(1)}=5,097$, $P=0,024$). За структурою остеопенічного синдрому знов таки частіше відзначали перший ступінь (запропоновані заходи – 8,0 %, традиційні – 17,1 %), дещо рідше другий (4,0 % і 9,8 %) та третій ступінь (4,0 % і 8,1 %), а остеопороз мав місце тільки у жінок групи традиційного ведення (2,0 %).

За нашими даними, з настанням вагітності у 5,7 % (2 із 35) жінок із НМТ зареєстровано перший ступінь остеопенічного синдрому, що було значно менше, ніж у жінок із ДМТ при традиційному підході ($\chi^2_{(1)}=8,661$, $P=0,003$).

Дослідження мінеральної щільності кісткової тканини напередодні пологів показали, що в жінок, які отримували запропоновані заходи, остеопенічний синдром різного ступеня тяжкості спостерігався у такої ж частки, що й на початку вагітності. При традиційному підході на початку вагітності ознаки остеопенічного синдрому були зареєстровані в кожній третій жінки, а напередодні пологів – вже в кожній другій. У групі вагітних із НМТ кількість жінок з остеопенічним синдромом збільшилася до 11,4 % (4 із

35), але за порівнянням з групою вагітних з ДМТ традиційного підходу відзначена статистично значуща різниця ($\chi^2_{(1)}=11,414$, $P=0,001$). Отже, відносний ризик остеопенії у вагітних із ДМТ при традиційному підході був вищий у 4,5 рази (95 % ДІ 1,7–11,9), порівняно з вагітними з НМТ.

Порівняння, залежно від отриманих лікувально-профілактичних заходів, виявило статистично значиму різницю між групами (запропоновані заходи 16,0 % (8 із 50), традиційні – 51,4 % (19 із 37), $P=0,001$), отже, зниження абсолютного ризику склало 35,4 % (95 % ДІ 16,3–54,4). Відносний ризик 0,31 (95 % ДІ 0,15–0,63) означав, що у групі запропонованого лікування ризик остеопенії був утричі нижчий, ніж у групі традиційного ведення. Зниження відносного ризику, який склав 68,0 % (95 % ДІ 36,7–84,7), відповідало клінічно значимому ефекту запропонованого лікування (більше 50 %). З клінічної точки зору, показник число хворих, яких необхідно лікувати, у нашому дослідженні свідчив, що для запобігання одному випадку остеопенічного синдрому запропонованими заходами додатково необхідно пролікувати трьох (2,8 95 % ДІ 1,8–6,1) пацієнток із ДМТ.

Таким чином, під час проведеного дослідження визначено, що в жінок із ДМТ ще на прегравідарному етапі відбуваються порушення кісткового метаболізму, а настання вагітності на тлі зниженої щільності кісткової тканини сприяє посиленню порушень кісткового обміну.

У зв'язку з тим, що в умовах дисметаболізму при ДМТ порушення кістково-мінерального обміну призводять до розвитку акушерських ускладнень, починати їх профілактику необхідно саме з відновлення функції кісткової тканини та її захисту ще на етапі планування вагітності. Розуміння цієї проблеми зумовлює необхідність проведення лікувально-профілактичних заходів із включенням препаратів, які посилюють остеопротекторний захист.

ВИСНОВКИ. Остеопенічний синдром на прегравідарному етапі спостерігається у 32,3 % у жінок із ДМТ і у жодної за НМТ ($P<0,001$), на початку вагітності – у 36,6 % проти 5,7 % ($P=0,003$), а напередодні пологів – у 51,4 % проти 11,4 % ($P=0,001$).

Проведений аналіз результатів на підставі принципів доказової медицини вказує на ефективність призначення жінкам із ДМТ комбінованого препарату кальцію з вираженою остеопротекторною властивістю, завдяки якому частота остеопенії зменшилася з 51,4 до 16,0 %, зниження абсолютного ризику склало 35,4 % (95 % ДІ 16,3–54,4), зниження відносного ризику (68,0 % (95 % ДІ 36,7–84,7)) відповідає клінічно значимому ефекту.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Перспективним є подальше дослідження щодо оцінки ефективності використання комбінованого препарату карбонату кальцію та холекальциферолу в жінок із дефіцитом маси тіла на стан плода.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алиментарные факторы риска развития остеопороза / В. М. Коденцова, О. А. Вржесинская, А. А. Светикова, Б. С. Каганов // Вопросы питания. – 2009. – Т. 178, № 1. – С. 22–32.
2. Сорока Н. Ф. Факторы риска и патогенез остеопороза / Н. Ф. Сорока, А. П. Шепелькевич, З. В. Забаровская // Здоровоохранение. – 2007. – № 5. – С. 10–16.

3. Гаспарян Н. Д. Нарушение минерального обмена и его коррекция у беременных с остеопенией / Н. Д. Гаспарян, Е. А. Лебедева // XI Конгресс педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – М., 2007. – С. 42.

4. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness / B. W. Hollis,

D. Johnson, T. C. Hulsey [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2011. – Vol. 26, N 10. – P. 2341–2357.

5. Щербавская Э. А. Патофизиологические аспекты остеопении и остеопороза при беременности / Э. А. Щербавская, Б. И. Гельцер // *Российские медицинские вести.* – 2003. – Т. 8, № 2. – С. 28–33.

6. Недостатність вітаміну D в генезі порушень репродуктивного здоров'я / Т. Ф. Татарчук, О. В. Булаченко, І. М. Капшук, В. О. Тарнопольська // *Український медичний часопис.* – 2015. – № 5 (109). – С. 56–61.

7. Fetal programming and the etiology of osteoporosis / W. Pieńkowski, H. Wolski, K. Drews, A. Seremak-Mrozikiewicz // *Ginekol. Pol.* – 2015. – Vol. 86, No. 8. – P. 622–625.

REFERENCES

1. Kodentsova, V.M., Vrzhesinskaya, O.A., Svetikova, A.A. & Kaganov B.S. (2009). Alimentarnye faktory riska razvitiya osteoporoza [Alimentary risk factors for osteoporosis]. *Voprosy pitaniya – Nutrition Issues*, 178(1), 22-32 [in Russian].

2. Soroka, N.F., Shepelkevich, A.P. & Zabarovskaya Z.V. (2007). Faktory riska i patogenez osteoporoza [Risk factors and pathogenesis of osteoporosis]. *Zdravoohranenie – Healthcare*, 5, 10-16 [in Russian].

3. Gasparyan, N.D. & Lebedeva, E.A. (2007). Narushenie mineralnogo obmena i ego korrektsiya u beremennyh s osteopeniy [Disturbance of mineral metabolism and its correction in pregnant women with osteopenia]. *XI Kongress pediatrov Rossii «Aktualnye problemy pediatrii» – XI Congress of Pediatrician in Russia “Actual Problems in Pediatrics”*. Moscow [in Russian].

4. Hollis, B.W, Johnson, D., Hulsey, T.C., Ebeling M. & Wagner C.L. (2011). Vitamin D supplementation during

pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J. Bone Miner. Res.*, 26 (10), 2341-2357. doi: 10.1002/jbmr.463

5. Shcherbavskaya, E.A. & Geltser, B.I. (2003). Patofiziologicheskie aspekty osteopenii i osteoporoza pri beremennosti [Pathophysiological aspects of osteopenia and osteoporosis in pregnancy]. *Rossiyskie Meditsinskie Vesti – Russian Medical News*, 8 (2), 28-33 [in Russian].

6. Tatarchuk, T.F., Bulavenko, O.V., Kapshuk, I.M. & Tarnopolska, V.O. (2015). Nedostatnist vitaminu D v henezi porushen reproduktyvnoho zdorovia [Vitamin D deficiency in the genesis of reproductive health violations]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys – Ukrainian Medical Journal*, 109, 56-61 [in Ukrainian].

7. Pieńkowski, W., Wolski, H., Drews, K. & Seremak-Mrozikiewicz, A. (2015) Fetal programming and the etiology of osteoporosis. *Ginekol Pol.*, 86 (8), 622-625.

Отримано 12.01.17